



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

①2 **Offenlegungsschrift**  
①0 **DE 100 27 875 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:  
**A 61 K 7/48**  
A 61 K 7/06  
A 61 K 9/06

②1 Aktenzeichen: 100 27 875.2  
②2 Anmeldetag: 6. 6. 2000  
④3 Offenlegungstag: 13. 12. 2001

DE 100 27 875 A 1

⑦1 Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦4 Vertreter:  
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw.,  
67059 Ludwigshafen

⑦2 Erfinder:  
Streicher, Harald, Dr., 68161 Mannheim, DE;  
Jentzsch, Axel, Dr., 68167 Mannheim, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤4 Einsatz von Liponsäure mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuss in Kosmetika und Dermatika

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder Salzen davon mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß in kosmetischen Mitteln für Haut oder Haare und zur Herstellung von dermatologischen Mitteln zur Behandlung von Hauterkrankungen, kosmetische und dermatologische Mittel sowie Mittel in Form von Handelspackungen.

DE 100 27 875 A 1

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder Salzen davon mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß in kosmetischen Mitteln für Haut oder Haare und zur Herstellung von dermatologischen Mitteln zur Behandlung von Hauterkrankungen, kosmetische und dermatologische Mittel sowie Mittel in Form von Handelspackungen.
- [0002] Die menschliche Haut unterliegt Alterungsprozessen, wobei intrinsische Prozesse (Photoaging) und exogene Faktoren unterschieden werden können. Zusätzlich treten z. B. auch vorübergehende oder anhaltende Veränderungen des Hautbildes auf, wie Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen wie Dermatosen, Photodermatosen und andere, deren genaue Ursachen sowie Faktoren, die sie beeinflussen, häufig nur unvollständig verstanden sind.
- [0003] Zu den exogenen Faktoren zählen beispielsweise das Sonnenlicht oder künstliche Strahlungsquellen mit vergleichbarem Spektrum, sowie Verbindungen, die durch die Strahlung entstehen können, wie undefinierte reaktive, z. B. radikalische oder ionische Photoprodukte. Zu diesen Faktoren zählen aber auch schädliche oder reaktive Verbindungen wie Ozon, freie Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff und andere reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch, natürliche und synthetische Toxine, und andere, die die natürliche Physiologie oder Morphologie der Haut stören. Durch den Einfluß dieser Faktoren kommt es beispielsweise zu direkten Schäden an der DNA der Hautzellen sowie den Kollagen-, Elastin- oder Glycosaminoglycanmolekülen der extrazellulären Matrix, die für die Festigkeit der Haut verantwortlich sind. Weiter kann es durch die schädlichen Einflüsse aber auch zu Schäden an den Zellen der Haut selbst kommen. Als Folge hiervon ist beispielsweise die Regenerationsfähigkeit der Haut verringert. Als weitere Folge kann es zu entzündlichen Reaktionen kommen, wobei unter anderem immunregulatorische Verbindungen, wie Interleukine, Prostaglandine und Histamine eine Rolle spielen.
- [0004] Die Folgen der Alterung sind Verdünnung der Haut, schwächere Verzahnung von Epidermis und Dermis, Reduktion der Zellzahl sowie der versorgenden Blutgefäße. Durch die Alterungsprozesse kommt es zur Ausbildung von feinen Linien und Falten, die Haut wird ledrig, gelblich und herabhängend, es treten Pigmentstörungen auf.
- [0005] Es ist bekannt, daß Sonnenlichtexposition zu einer Vielzahl unerwünschter Effekte in der Haut führt: Erytheme, Photosensibilisierung und immunologische Veränderungen sind Beispiele für vorwiegend akute Reaktionen, während Photo-Alterung und Carcinogenese Langzeiteffekte darstellen. Dabei scheinen auch in der Photoalterung oxidative Prozesse eine Rolle zu spielen. Weiterhin ist bekannt, dass nach Bestrahlung der Haut matrixabbauende Enzyme induziert werden und dass diese Induktion durch niedermolekulare Verbindungen, wie z. B. Retinsäuren, verringert werden kann. Ein weiterer Effekt der UV-Strahlung ist das Auftreten von Sonnenbrandzellen in der Haut. Dabei können nekrotische Prozesse auftreten, die eine inflammatorische Reaktion induzieren oder verstärken.
- [0006] Die gleichen Faktoren wirken auch auf Haare, wo es ebenfalls zu einer Schädigung kommen kann. Die Haare werden spröde, weniger elastisch und glanzlos; die Oberflächenstruktur der Haare wird geschädigt.
- [0007] An die Eigenschaften von kosmetischen oder dermatologischen Mitteln werden daher eine Vielzahl von Forderungen gestellt. So sollen sie unter anderem z. B. radikalfangend, antioxidativ, entzündungshemmend oder feuchthaltend wirken, die Aktivität der matrixabbauenden Enzyme verhindern oder reduzieren und/oder die Neusynthese von Kollagen, Elastin und/oder Proteoglycanen regulieren.
- [0008] Es ist bekannt, antioxidativ wirksame Verbindungen in dermatologischen oder kosmetischen Zubereitungen zum Schutz gegen den Verderb einzusetzen. Darüberhinaus können sie aber auch eingesetzt werden, um schädliche oder unerwünschte oxidative Prozesse, die in der menschlichen oder tierischen Haut ablaufen, zu verringern. Die Haut ist permanent oxidativem Stress ausgesetzt, der zum Teil aus der äußeren Umgebung der Haut stammt, zum Teil aber auch auf endogenen Faktoren beruht. Die hauteigenen Schutzmechanismen reichen in der Regel nicht aus, um oxidative Prozesse in der Haut vollständig zu verhindern, so dass diese Prozesse voraussichtlich einen wesentlichen Beitrag zur Hautalterung, aber auch zu allgemeinen oder krankhaften Veränderungen der Haut leisten.
- [0009] Die DE-A-197 39 349 schlägt vor, zur Unterstützung der endogenen Schutzmechanismen der Haut antioxidativ wirksame Bestandteile zu kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zuzusetzen. Die dabei erzielte Wirkung ist jedoch noch verbesserungswürdig.
- [0010]  $\alpha$ -Liponsäure (1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure) dient als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketosäuren und findet sich in Form seines (R)-Enantiomers in nahezu jeder Zelle pflanzlicher und tierischer Organismen.
- [0011] Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch ihre antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete (Biothiols in Health and Disease, Herausgeber Packer L. und Cadenas E., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong). So berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799–805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122–128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. T. M. Hagen et al. beschreiben in FASEB-Journal, Vol. 13, S. 411–418 (1999) eine revitalisierende Wirkung oral verabreichter Liponsäure auf alte Ratten.
- [0012] Die EP-A-0 572 922 beschreibt die Verwendung von  $\alpha$ -Liponsäure und Derivaten davon in Kombination mit einem Vitamin zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer, antiphlogistischer, antidiabetischer, cytoprotektiver, antilcerativer, antinekrotischer, neuroprotektiver, detoxifizierender, antiischämischer, Leberfunktions-regulierender, antiallergischer, immunstimulierender wie antionkogener Wirkung. Dabei wird ganz allgemein darauf hingewiesen, dass für verschiedene dieser Anwendungsbereiche ein optisch reines Isomer wirksamer sein kann als das Racemat.
- [0013] Die EP-A-0 427 247 beschreibt Arzneimittel und Verfahren zu deren Herstellung, die R- $\alpha$ -Liponsäure oder S- $\alpha$ -Liponsäure oder deren pharmazeutisch verwendbare Salze enthalten. Die Arzneimittel besitzen eine cytoprotektive Wirkung und eignen sich zur Bekämpfung von Schmerz- und Entzündungserkrankungen.
- [0014] Die WO-A-97/10808 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Hautschäden, insbesondere durch Entzündungen und Alterung, wobei man auf die geschädigten Hautbereiche eine topische Zusammensetzung auf-

DE 100 27 875 A 1

Reschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder Salzen davon mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß in kosmetischen Mitteln für Haut oder Haare und zur Herstellung von dermatologischen Mitteln zur Behandlung von Hauterkrankungen, kosmetische und dermatologische Mittel sowie Mittel in Form von Handelspackungen.

[0002] Die menschliche Haut unterliegt Alterungsprozessen, wobei intrinsische Prozesse (chronoaging) und exogene Faktoren unterschieden werden können. Zusätzlich treten z. B. auch vorübergehende oder andauernde Veränderungen des Hautbildes auf, wie Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen wie Dermatosen, Photodermatosen und andere, deren genaue Ursachen sowie Faktoren, die sie beeinflussen, häufig nur unvollständig verstanden sind.

[0003] Zu den exogenen Faktoren zählen beispielsweise das Sonnenlicht oder künstliche Strahlungsquellen mit vergleichbarem Spektrum, sowie Verbindungen, die durch die Strahlung entstehen können, wie undefinierte reaktive, z. B. radikalische oder ionische Photoprodukte. Zu diesen Faktoren zählen aber auch schädliche oder reaktive Verbindungen wie Ozon, freie Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff und andere reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch, natürliche und synthetische Toxine, und andere, die die natürliche Physiologie oder Morphologie der Haut stören. Durch den Einfluß dieser Faktoren kommt es beispielsweise zu direkten Schäden an der DNA der Hautzellen sowie den Kollagen-, Elastin- oder Glycosaminoglycanmolekülen der extrazellulären Matrix, die für die Festigkeit der Haut verantwortlich sind. Weiter kann es durch die schädlichen Einflüsse aber auch zu Schäden an den Zellen der Haut selbst kommen. Als Folge hiervon ist beispielsweise die Regenerationsfähigkeit der Haut verringert. Als weitere Folge kann es zu entzündlichen Reaktionen kommen, wobei unter anderem immunregulatorische Verbindungen, wie Interleukine, Prostaglandine und Histamine eine Rolle spielen.

[0004] Die Folgen der Alterung sind Verdünnung der Haut, schwächere Verzahnung von Epidermis und Dermis, Reduktion der Zellzahl sowie der versorgenden Blutgefäße. Durch die Alterungsprozesse kommt es zur Ausbildung von feinen Linien und Falten, die Haut wird ledrig, gelblich und herabhängend, es treten Pigmentstörungen auf.

[0005] Es ist bekannt, daß Sonnenlichtexposition zu einer Vielzahl unerwünschter Effekte in der Haut führt: Erytheme, Photosensibilisierung und immunologische Veränderungen sind Beispiele für vorwiegend akute Reaktionen, während Photo-Alterung und Carcinogenese Langzeiteffekte darstellen. Dabei scheinen auch in der Photoalterung oxidative Prozesse eine Rolle zu spielen. Weiterhin ist bekannt, dass nach Bestrahlung der Haut matrixabbauende Enzyme induziert werden und dass diese Induktion durch niedermolekulare Verbindungen, wie z. B. Retinsäuren, verringert werden kann. Ein weiterer Effekt der UV-Strahlung ist das Auftreten von Sonnenbrandzellen in der Haut. Dabei können nekrotische Prozesse auftreten, die eine inflammatorische Reaktion induzieren oder verstärken.

[0006] Die gleichen Faktoren wirken auch auf Haare, wo es ebenfalls zu einer Schädigung kommen kann. Die Haare werden spröde, weniger elastisch und glanzlos; die Oberflächenstruktur der Haare wird geschädigt.

[0007] An die Eigenschaften von kosmetischen oder dermatologischen Mitteln werden daher eine Vielzahl von Forderungen gestellt. So sollen sie unter anderem z. B. radikalfangend, antioxidativ, entzündungshemmend oder feuchthaltend wirken, die Aktivität der matrixabbauenden Enzyme verhindern oder reduzieren und/oder die Neusynthese von Kollagen, Elastin und/oder Proteoglycanen regulieren.

[0008] Es ist bekannt, antioxidativ wirksame Verbindungen in dermatologischen oder kosmetischen Zubereitungen zum Schutz gegen den Verderb einzusetzen. Darüberhinaus können sie aber auch eingesetzt werden, um schädliche oder unerwünschte oxidative Prozesse, die in der menschlichen oder tierischen Haut ablaufen, zu verringern. Die Haut ist permanent oxidativem Stress ausgesetzt, der zum Teil aus der äußeren Umgebung der Haut stammt, zum Teil aber auch auf endogenen Faktoren beruht. Die hauteigenen Schutzmechanismen reichen in der Regel nicht aus, um oxidative Prozesse in der Haut vollständig zu verhindern, so dass diese Prozesse voraussichtlich einen wesentlichen Beitrag zur Hautalterung, aber auch zu allgemeinen oder krankhaften Veränderungen der Haut leisten.

[0009] Die DE-A-197 39 349 schlägt vor, zur Unterstützung der endogenen Schutzmechanismen der Haut antioxidativ wirksame Bestandteile zu kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zuzusetzen. Die dabei erzielte Wirkung ist jedoch noch verbesserungswürdig.

[0010]  $\alpha$ -Liponsäure (1,2-Dithiacyclopentan-3-valeriansäure) dient als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketonsäuren und findet sich in Form seines (R)-Enantiomers in nahezu jeder Zelle pflanzlicher und tierischer Organismen.

[0011] Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch ihre antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete (Biothiols in Health and Disease, Herausgeber Packer L. und Cadenas E., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong). So berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799–805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122–128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. T. M. Hagen et al. beschreiben in FASEB-Journal, Vol. 13, S. 411–418 (1999) eine revitalisierende Wirkung oral verabreichter Liponsäure auf alte Ratten.

[0012] Die EP-A-0 572 922 beschreibt die Verwendung von  $\alpha$ -Liponsäure und Derivaten davon in Kombination mit einem Vitamin zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer, antiphlogistischer, antidiabetischer, cytoprotektiver, antiulcerativer, antinekrotischer, neuroprotektiver, detoxifizierender, antiischämischer, Leberfunktions-regulierender, antiallergischer, immunstimulierender wie antionkogener Wirkung. Dabei wird ganz allgemein darauf hingewiesen, dass für verschiedene dieser Anwendungsbereiche ein optisch reines Isomer wirksamer sein kann als das Racemat.

[0013] Die EP-A-0 427 247 beschreibt Arzneimittel und Verfahren zu deren Herstellung, die R- $\alpha$ -Liponsäure oder S- $\alpha$ -Liponsäure oder deren pharmazeutisch verwendbare Salze enthalten. Die Arzneimittel besitzen eine cytoprotektive Wirkung und eignen sich zur Bekämpfung von Schmerz- und Entzündungserkrankungen.

[0014] Die WO-A-97/10808 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Hautschäden, insbesondere durch Entzündungen und Alterung, wobei man auf die geschädigten Hautbereiche eine topische Zusammensetzung auf-

trägt, die Liponsäure oder ein Derivat davon enthält. Der Einsatz von Liponsäure und Liponsäurederivaten mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß wird nicht beschrieben. Zudem sind die beschriebenen Zusammensetzungen bezüglich ihrer Wirkung insbesondere bei der Behebung bereits entstandener Hautschäden noch verbesserungswürdig.

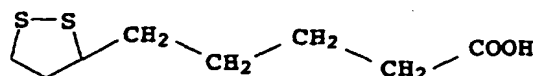
[0015] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Wirkstoff zur Verwendung in Haut- oder Haarkosmetika oder zur Herstellung von Dermatika zur Verfügung zu stellen. Diese Kosmetika und Dermatika sollen bevorzugt Haut- und Haarschäden und/ oder unerwünschten Veränderungen des Hautbildes vorbeugen. Sie sollen sich insbesondere zur Behandlung von bereits entstandenen Haut- und Haarschäden bzw. unerwünschten Veränderungen des Hautbildes eignen.

[0016] Überraschenderweise eröffnet die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder Salzen davon mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß eine effektive Präventions- und Behandlungsmöglichkeit derartiger Störungen.

[0017] Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder kosmetisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%, in kosmetischen Mitteln für die Haut oder die Haare.

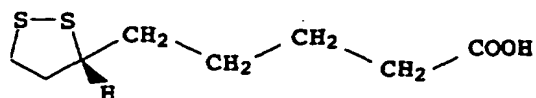
[0018] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%, zur Herstellung eines dermatologischen Mittels zur Behandlung von Hauterkrankungen.

[0019] Der Begriff "Liponsäure" bezeichnet erfindungsgemäß 5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure, auch Thioctsäure, Thioctansäure oder Thioctinsäure genannt, der Formel I



I.

[0020] Erfindungsgemäß wird die (R)-5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure der Formel II



II

oder Derivate oder Salze davon in Reinform oder in Form von Gemischen optischer Isomere mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40% eingesetzt.

[0021] Der Enantiomeren-Überschuß (enantiomeric excess, ee) ergibt sich dabei nach folgender Formel:  $ee[\%] = \frac{(R-S)}{(R+S)} \times 100$ . R und S sind die Deskriptoren des CIP-Systems für die beiden Enantiomeren und geben die absolute Konfiguration am asymmetrischen C(5)-Atom wieder. Die enantiomerenreine Verbindung (ee = 100%) wird auch als homochirale Verbindung bezeichnet.

[0022] Es können auch Mischungen von Liponsäure, wenigstens einem Derivat und/oder wenigstens einem Salz eingesetzt werden, sofern auch dabei ein (R)-Enantiomeren-Überschuß von mindestens 40% erzielt wird.

[0023] Vorzugsweise liegt der (R)-Enantiomeren-Überschuß bei mindestens 80%, insbesondere mindestens 98%.

[0024] Zu Liponsäurederivaten gehören insbesondere Metabolite der Liponsäure, also vor allem Dihydroliponsäure. Als weitere Metabolite sind Liponamid, Lipoyllysin, Di-6,8-bis-norliponsäure und Tetranorliponsäure zu nennen. Den Ausführungen zur Liponsäure entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

[0025] Die kosmetisch und pharmazeutisch akzeptablen Salze von Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Basenadditionssalze.

[0026] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von Liponsäure bzw. Liponsäurederivaten mit anorganischen Basen, beispielsweise Metallhydroxiden bzw. -carbonaten von Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetallen, oder mit organischen Basen, beispielsweise basischen Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Aminen der Formel  $NR^3R^4R^5$ , worin die Reste  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Hydroxy substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert-Butyl bzw. Mono- und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol oder 3-Amino-1-propanol,  $C_2$ - $C_6$ -Alkyldiamine, wie Ethyldiamin oder Hexamethyltetraamin, gesättigte cyclische Amine mit 4 bis 6 Ringkohlenstoffatomen, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Morpholin, sowie weitere organische Basen, beispielsweise N-Methylglucamin, Kreatin und Tromethamin stehen.

[0027] Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Basen, z. B. Na-, K-, Mg-, Ca-, Zn-, Cr- und Fe-Salze.

[0028] Liponsäure und ihre Derivate und Salze mit der zuvor beschriebenen optischen Reinheit eignen sich in vorteilhafter Weise zur Prävention und Behandlung von Schäden an keratinischen Oberflächen, d. h. Haut und Hautanhangsgebilden, wie z. B. Haaren, Nägeln etc., von Individuen, vorzugsweise Säugern, insbesondere Menschen, Nutz- oder Haustieren. Die Verwendung kann dabei sowohl in kosmetischen Mitteln wie Körperpflegemitteln, dekorativen Kosmetika etc. erfolgen, die in der Regel nicht verschreibungspflichtig sind, als auch in Dermatika, worunter Medikamente zur Therapie von Erkrankungen der Haut (Dermatosen) verstanden werden. Dermatika können zusätzlich wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der vorzugsweise ausgewählt ist unter Antimykotika, Antiseptika, Antibiotika, Sulfonamiden, Desinfektionsmitteln, Kortikoiden, Schieferöl- und Teersulfonaten, Adstringentien, Antihidrotika, Mitteln gegen Akne, Psoriasis, Seborrhoe und Juckreiz, Keratolytika etc.

[0029] Die erfindungsgemäße Behandlung der erkrankten Haut kann auf einzelne Störungen (Anomalien, bzw. krankhafte Zustände) gerichtet sein, es können aber auch gewünschtenfalls mehrere gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien durch ein erfindungsgemäßes Mittel, das gegebenenfalls eine Wirkstoffkombination enthält, behandelt werden.

[0030] Kosmetische und dermatologische Zubereitungen auf Basis von (R)-Enantiomer angereicherter oder reiner Liponsäure, Derivaten und/oder Salzen davon bieten einen wirksamen Schutz vor oxidativen Prozessen, vor durch Strahlung oder reaktive Verbindungen hervorgerufenen Prozessen, vor Schäden, die durch derartige Prozesse direkt oder in-

direkt verursacht werden. Sie eignen sich vorteilhaft zur Behandlung von kosmetischen oder dermatologischen Veränderungen an Haut und Haar, wie z. B. der Hautalterung, dem Verlust der Hautfeuchtigkeit, dem Verlust der Hautelastizität, der Bildung von Falten oder Runzeln oder von Pigmentstörungen oder Altersflecken.

[0031] Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von (R)-Enantiomer angereicherter oder reiner Liponsäure, Derivaten und/oder Salzen davon, gegebenenfalls in Kombination mit wenigstens einem weiteren Wirkstoff und in Zubereitungen, die solche Wirkstoffe enthalten, zur kosmetischen und dermatologischen Behandlung oder Vorbeugung unerwünschter Veränderungen des Hautbildes, wie Akne oder fettige Haut, Keratosen, Rosaceae und/oder lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen, etc.

[0032] Besonders bevorzugt eignet sich (R)-Enantiomer angereicherte oder reine Liponsäure zur Verjüngung und/oder Revitalisierung der Haut. Vorteilhafterweise können dabei in der Regel auch energetisierende Effekte beobachtet werden. Insbesondere hat (R)-Enantiomer angereicherte oder reine Liponsäure einen positiven Effekt auf die Funktion der Mitochondrien. Überraschenderweise wird so oxidativen Schäden der Haut nicht nur vorgebeugt, sondern bereits vorhandene Schäden können, zumindest teilweise, beseitigt werden. Dabei werden Verbesserungen beim Feuchtigkeitswert und/oder der Elastizität der Haut verzeichnet. Unter der Anwendung von (R)-Enantiomer angereicherter oder einer Liponsäure wird die Neusynthese von Kollagen und/oder Elastin gesteigert. Dies führt im Allgemeinen zu einer, zumindest partiellen, Glättung von Falten, der Teint wirkt strahlender und frischer. In der Regel geht mit den genannten vorteilhaften Effekten auch ein positives subjektives Empfinden einher, insgesamt "jugendliche" Haut zu haben.

[0033] (R)-Liponsäure angereicherte Formulierungen eignen sich weiter vorteilhaft zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut oder der Haare und kann als Schminkprodukt in der Kosmetik dienen. Sie enthalten bevorzugt 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-% des Wirkstoffs. Die Zusammensetzung richtet sich dabei z. B. nach den Penetrationseigenschaften der Wirksubstanz durch das Stratum Corneum und ihrer Fähigkeit in der Haut ein Depot zu bilden.

[0034] Nach einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die erfindungsgemäße Anwendung von (R)-Enantiomer angereicherter oder reiner Liponsäure, Derivaten und/oder Salzen davon vorteilhaft durch regelmässige Applikation, z. B. in Form einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung, über eine Zeitspanne hinweg. Diese richtet sich nach dem angestrebten Ziel, d. h. die Zeitspanne kann sich über die Lebenszeit des Anwenders erstrecken, bevorzugt über eine Zeitspanne bis zu drei Monaten, besonders bevorzugt über eine Woche bis zwei Monate, wenn es das Ziel ist, ein Depot in der Haut aufzubauen. Für eine After-Sun-Anwendung gilt als Anwendungsdauer im Sinne der Erfindung die einmalige Applikation, bevorzugt jedoch eine Zeitspanne von mindestens einem Tag, besonders bevorzugt über drei Tage bis drei Monate, besonders bevorzugt über eine bis zwei Wochen.

[0035] Es ist im Sinne der Erfindung empfehlenswert, die kosmetische oder dermatologische Zubereitung der Liponsäure in einer Menge von  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis  $2 \text{ mg}/\text{cm}^2$ , zwischen einmal pro Woche und 4 bis 5 mal täglich, vorzugsweise 3 mal pro Woche bis 3 mal täglich, besonders bevorzugt ein bis zwei mal täglich, topisch anzuwenden. Wirkstoffmengen und Anteile beziehen sich auf den aktiven Wirkstoff, so dass für Salze und Derivate eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat.

[0036] Für After-Sun Anwendungen vorgesehene Darreichungsformen der Liponsäure sowie gegebenenfalls zusätzliche Wirkstoffe besitzen vorteilhaft Penetrationseigenschaften, die ein rasches Eindringen der Substanz in die Haut ermöglichen. Dagegen ist für Anwendungen mit "präkonditionierendem" Charakter eine schnelle Penetration in der Regel unwichtig, aber die Fähigkeit, in der Haut ein Depot aufzubauen, von Vorteil.

[0037] Überraschenderweise ist bei erfindungsgemäßer Anwendung eine wirksame Behandlung aber auch Vorbeugung von vorzeitig gealterter Haut (z. B. Falten, Altersflecken, Teleangiectasien, Pigmentstörungen) und/oder vorzeitig gealterten Hautanhangsgebilden, strahlungsbedingten Hautschäden oder strahlungsbedingten negativen Veränderungen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde, umweltbedingten (Ozon, freie Radikale, Singuletsauerstoff, reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch, Toxine) Hautschäden oder umweltbedingten negativen Veränderungen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde, lichtempfindlichen, entzündlichen, erythematösen, allergischen oder autoimmunreaktiven Veränderungen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde (insbesondere Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, Dermatosen, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Photodermatosen, polymorphe Lichtdermatose), defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Zuständen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde, Juckreiz, trockenen Hautzuständen und Hornschichtbarrierestörungen und/oder Haarausfall und verringertem Haarwachstum möglich.

[0038] Die erfindungsgemäße Verwendung von (R)-Enantiomer angereicherter oder reiner Liponsäure, Derivaten und/oder Salzen davon in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen dient aber auch in überraschender und nicht vorhersehbarer Weise zur Beruhigung von empfindlicher und gereizter Haut, Regulation der Kollagen-, Hyaluronsäure-, Elastinsynthese, Stimulation der DNA-Synthese, insbesondere bei defizitären oder hypoaktiven Hautzuständen, Regulation der Transkription und Translation matrixabbauender Enzyme, insbesondere der Matrixmetalloproteinasen, Steigerung der Zellerneuerung und Regeneration der Haut, Steigerung der hauteigenen Schutz- und Reparaturmechanismen für DNA, Lipide und/oder Proteine sowie zur Vor- und Nachbehandlung bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere um Hautreizungen entgegenzuwirken und die Regenerationsprozesse der verletzten Haut zu fördern.

[0039] Zur erfindungsgemäßen Anwendung werden die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

[0040] Beispielsweise wird die (R)-Enantiomer angereicherte oder reine Liponsäure und/oder ein Derivat oder Salz davon in kosmetischen Mitteln zur Reinigung der Haut, wie Stückseifen, Toilettenseifen, Kernseifen, Transparentseifen, Luxusseifen, Deoseifen, Cremeseifen, Babyseifen, Hautschutzseifen, Abrasivseifen, Syndets, flüssige Seifen, pastöse Seifen, Schmierseifen, Waschpasten, flüssige Wasch-, Dusch- und Badepräparaten z. B. Waschlotionen, Duschbädern, Duschgelen, Schaumbädern, Cremeschaumbädern, Ölbädern, Badeextrakten, Scrubpräparate, in-situ Produkte, Rasierschäumen, Rasierlotionen, Rasiercremes eingesetzt.

[0041] Weiterhin eignet sie sich für hautkosmetische Zubereitungen wie W/O- oder O/W-Haut- und Körpercremes, Tag- und Nachtcremes, Augencremes, Lichtschutzmittel, After Sun Produkte, Handpflegeprodukte, Gesichtcremes, Multiple Emulsionen, Gelees, Mikroemulsionen, Liposomenpräparate, Niosomenpräparate, Antifaltencremes, Gesichts-

öle, Lipogele, Sportgele, Feuchthealthaltemcremes, Bleichcremes, Vitamincremes, Hautlotionen, Feuchthaltemlotionen, Ampullen, After Shave Lotionen, Pre-Shaves, Feuchthaltemlotionen, Bräunungslotionen, Cellulitecremes, Depigmentierungsmittel, Massagepräparate, Körperpuder, Gesichtswasser, Gesichtsmasken, Deodorantien, Antitranspirantien, Nose-Strips, Antiaknemittel, Repellent, Rasiermittel, Haarentfernungsmittel, Intimpflegemittel, Fußpflegemittel, Babypflegemittel und andere.

[0042] Außerdem kann die Liponsäure und/oder ein Derivat oder Salz davon in kosmetischen Mitteln für die Haarpflege wie Haarkuren, Haarlotionen, Haarspülungen, Haaremulsionen, Spitzenfluids, Egalisierungsmittel für Dauerwellen, Hot-Oil-Treatmentpräparate, Conditioner, Festigerlotionen, Shampoos, Haartönungs- und färbemittel, Haarsprays, Fönlotionen, festiger, Glanzsprays, Haarbrillantine, Haarstylingprodukte, Haarwasser, Alopeciepflegemitteln und andere verwendet werden.

[0043] Liponsäure und/oder ein Derivat oder Salz davon eignen sich auch für die Anwendung in kosmetischen Zubereitungen für die dekorative Kosmetik, beispielsweise als Make-up, Puder, Rouge, Lidschatten, Kajalstifte, Eyeliner, Eyefoundationcreme, Lippenstifte, Augenbrauenstifte, Konturenstift, Abdeckstifte, Theaterschminke, Mascara, Wimperntönung, -färbung, Abschminkprodukte und andere.

[0044] Die kosmetischen, hygienischen, dermatologischen oder pharmazeutischen Zubereitungen können je nach Anwendungsgebiet als Spray (Pumpspray oder Aerosol), Schaum, Gel, Gelspray, Lotion, Creme, Mousse, Salbe, Suspensionen oder Pulver zubereitet werden.

[0045] Es ist auch vorteilhaft, Liponsäure und/oder ein Derivat oder Salz davon gegebenenfalls mit weiteren Wirkstoffen in verkapselter Form darzureichen, z. B. als Celluloseverkapselung, in Gelatine, mit Polyamiden, in Niosomen, Wachsmatrices, mit Cyclodextrinen oder liposomal verkapselt.

[0046] Die Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, Avivagemittel, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Lösungsvermittler, Elektrolyte, organische Säuren, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

[0047] Die Zubereitungen können zusätzlich zu den genannten Wirkstoffen weitere Verbindungen enthalten die antioxidativ, als Radikalfänger, hautbefeuchtend oder -feuchthaltend, antierythematos, antientzündlich oder antiallergisch wirken, um deren Wirkung zu ergänzen oder zu verstärken. Insbesondere können diese Verbindungen ausgewählt werden aus der Gruppe der Vitamine, Pflanzenextrakte,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxysäuren, Ceramide, antiinflammatorischen, antimikrobiellen oder UV-filternden Substanzen, sowie deren Derivaten und Mischungen daraus.

[0048] Vorteilhaft sind die Antioxidantien ausgewählt unter Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivaten, Imidazolen (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivaten, Peptiden wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivaten (z. B. Anserin), Carotinoiden, Carotinen (z. B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivaten, Chlorogensäure und deren Derivaten, Aurothioglucose, Propylthiouracil und anderen Thiolen (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salzen, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivaten (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z. B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinol und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoecharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Norhydroguajakharzsäure, Nordihydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolol, Zink und dessen Derivate (z. B.  $\text{ZnO}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ), Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

[0049] Die Antioxidantien können alleine oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Die Einsatzmenge der Antioxidantien in den Zubereitungen, alleine oder in Kombination, beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

[0050] Bevorzugt enthalten die Zubereitungen außerdem Substanzen, die UV-Strahlung im UV-B- und/oder UV-A-Bereich absorbieren. Geeignete UV-Filter sind z. B. 2,4,6-Triaryl-1,3,5-triazine, bei denen die Arylgruppen jeweils wenigstens einen Substituenten tragen können, der vorzugsweise ausgewählt ist unter Hydroxy, Alkoxy, speziell Methoxy, Alkoxy-carbonyl, speziell Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl, und Mischungen davon. Geeignet sind weiterhin 4-Aminobenzoesäureester, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls alkyliert oder alkoxiliert sein kann. Dazu zählt z. B. N,N-Dimethyl-4-aminobenzoesäureisooctylester. Geeignet sind weiterhin 2-Hydroxybenzoesäureester, wie z. B. der Isooctylester. Weitere geeignete UV-Filter sind 2,4, 6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin-3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester, Menthyl-o-aminobenzoat, Glyceryl-p-aminobenzoat, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone), 2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexenon®), Triethanolaminsalicylat, Dimethoxyphenylglyoxalsäure, 3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze, 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon, 2,2'-Methylen-bis [6(2H-benzotriazol-2-yl-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol)], 2,2'-(1,4-Phenyl)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure und sein Na-Salz, 2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin, 3-(4-Methylbenzyliden)-campher, 4-Bis(polyethoxy)paraaminobenzoesäurepolyethoxyethylester, 2,4-Dihydroxybenzophenon und/oder 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat.

[0051] Die Liste der genannten V-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

[0052] Die Gesamtmenge der Filtersubstanzen beträgt in der Regel 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, insbesondere 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen.

[0053] Wird eine Lipidphase eingesetzt, so ist diese vorzugsweise ausgewählt unter Mineralölen, Mineralwachsen, verzweigten und/oder unverzweigten Kohlenwasserstoffen und -wachsen, Triglyceriden gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter  $C_8$ - $C_{24}$ -Alkancarbonsäuren; synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Ölen wie Olivenöl, Palmöl, Mandelöl oder Mischungen; Ölen, Fetten oder Wachsen; Estern aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten  $C_3$ - $C_{30}$ -Alkancarbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten  $C_3$ - $C_{30}$ -Alkoholen, Estern aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten  $C_3$ - $C_{30}$ -Alkoholen, beispielhaft Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Hexyldecylstearat, Oleyloleat; synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Gemischen der zuvorgenannten Ester, wie Jojobaöl, Alkylbenzoaten oder Silikonölen wie z. B. Cyclomethicon, Dimethylpolysiloxan, Diethylpolysiloxan, Octamethylcyclotetrasiloxan sowie Mischungen daraus oder Dialkylether.

[0054] Wird eine wässrige Phase eingesetzt, so enthält sie gegebenenfalls zusätzlich ein wassermischbares Lösungsmittel, wie  $C_1$ - bis  $C_{10}$ -, bevorzugt  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkohole, -Diole oder -Polyole, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykolmonoethylether etc.

[0055] Als Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O- und O/W-Emulgatoren wie Polyglycerinester, Sobitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht.

[0056] Als geeignete Lösungsvermittler sind insbesondere ethoxylierte Sorbitanester, ethoxylierte Lanolinalkohole und ethoxyliertes Rizinusöl zu nennen.

[0057] Übliche native und synthetische Verdickungsmittel bzw. Gelbildner in den Formulierungen sind vernetzte Polylacrylsäuren und deren Derivate, Polysaccharide wie Xanthan Gum oder Alginate, Carboxymethylcellulose oder Hydroxycarboxymethylcellulose, Hydrokolloide wie Gummi Arabicum oder Motmorillonitminerale wie Bentonite oder Fettalkohole, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

[0058] Als Treibmittel für Aerosole kommen die üblichen Treibmittel in Frage, beispielhaft Propan, Butan, Pentan, Dimethylether und andere.

[0059] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein kosmetisches Mittel, enthaltend

- I) Liponsäure, Liponsäurederivate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren Überschuss (ee) von mindestens 40%,
- II) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren kosmetischen Wirkstoff, und
- III) einen kosmetisch akzeptablen Träger.

[0060] Vorzugsweise enthalten die Mittel die Komponenten I in einer Menge von 0,001 bis 30 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

[0061] Bezüglich geeigneter Komponenten II) und III) wird auf das vorher Gesagte Bezug genommen.

[0062] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein dermatologisches Mittel, enthaltend

- i) Liponsäure, Liponsäurederivate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren Überschuss (ee) von mindestens 40%,
- ii) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff, und
- iii) eine Formulierungsgrundlage.

[0063] Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen dermatologischen Mittel die Komponenten i) in einer Menge von 0,001 bis 30 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

[0064] Bezüglich geeigneter Komponenten ii) und iii) wird auf das vorher Gesagte Bezug genommen.

[0065] Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer pharmazeutischer Formulierungen enthält bevorzugt pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe. Pharmazeutisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. DAB Ph. Eur. BP NF) gelisteten sowie andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

[0066] Geeignete Hilfsstoffe können sein: Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Chelatbildner, Emulsionsstabilisatoren, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quarternäre Ammoniumverbindungen, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe, Silikonderivate, Stabilisatoren, Sterilantien, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie sie beispielsweise in Fiedler, H. P. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Aufl., Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt sind.

[0067] Beispiele geeigneter dermatologischer Formulierungen sind Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen etc. Gewünschtenfalls können auch Liposomen oder Mikrosphären eingesetzt werden.

[0068] Die Formulierungen werden erfindungsgemäß transdermal (topisch) verabreicht.

[0069] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen dermatologischen Mittel können die Wirkstoffe mit einem geeigneten Hilfsstoff (Exzipient) vermischt oder verdünnt werden. Exzipienten können feste, halb feste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen können. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt



gewünschtenfalls in der dem Fachmann bekannten Weise.

[0070] Gewünschtenfalls können mehrere Wirkstoffkomponenten gemeinsam formuliert werden. Sie können aber auch zunächst getrennt verarbeitet und anschließend in einer geeigneten Arzneiform zusammengeführt werden.

[0071] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis von

5

i) Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren Überschuß (ee) von mindestens 40%,

ii) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff, und

iii) eine Formulierungsgrundlage,

10

gegebenenfalls zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren Überschuß (ee) von mindestens 40%.

[0072] Es versteht sich, dass erfindungsgemäße Handelspackungen auch weitere Präparate, insbesondere wirkstoffhaltige Formulierungen, sowie umfassende, auch über den vorstehend genannten Inhalt hinausgehende Instruktionen enthalten können.

15

[0073] Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden, nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Formulierungstyp	Anwendungsbereich	Beispiel No
5	O/W-Emulsion	Soft Skin Lotion	1
10	W/O-Emulsion	schützende Handcreme	2
		Sonnenpflege-Lotion	3
15	Multiple Emulsion	W/O/W-Emulsion	4
	Mikroemulsion	Microemulsion	5
20	Hydrophiles Gel	Liposomengel	6
	Lipophiles Gel	Blunted Oil Gel	7
25		Oil Gel	8
	Stiftformulierung	pflegender Sonnenschutz-Lippenstift	9
30	Wässrige Kosmetika	kühlender Body Splash	10
	Dekorative Kosmetik	Make up	11
35		Flüssig-Make up	12
	Öle	Sonnenpflege-Öl	13
40	Körperreinigungsmittel	Gesichts-Tiefenreiniger	14
	Haarnachbehandlungs- mittel zum Ausspülen	Conditioner	15
45	Haarnachbehandlungsmit- tel zum Nichtausspülen	Haarwachs	16
		Anti-Schuppen Haartoni- kum	17
50	Aerosol	Fuß-Deospray	18
55		Haarspray	19

## Beispiel 1

## Soft Skin Fluid

	Gew.-%
Ceteareth-6 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und Ethylenoxid) und Stearylalkohol	2,50
65 Ceteareth-25 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und Ethylenoxid)	2,50
Hydrierte Kokosfett-Glyderide	1,50

	Gew.-%	
Polyethylenglykol (40 EO-Einheiten)-Dodecylglycol-copolymer	3,00	
Dimethicon	3,00	
Phenethyldimethicon	2,00	5
Cyclomethicon	1,00	
Cetearyl octanoat	5,00	
Avocadoöl	1,00	
Süßmandelöl	2,00	
Weizenkeimöl	0,80	10
Panthenol USP	1,00	
Phytantriol	0,20	
Tocopherylacetat	0,30	
Propylene Glycol	5,00	
Parfum	q.s.	15
Konservierungsstoffe	q.s.	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Wasser	69,20	

## Beispiel 2

## Schützende Handcreme

	Gew.-%	
Cetearylalkohol	1,00	25
Glycerylstearat	1,50	
Stearylalkohol	1,50	
Cetylpalmitat	2,00	
Tocopherylacetat	0,50	30
Dimethicon	8,00	
Ceteareth-6 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und Ethylenoxid) und Stearylalkohol	3,00	
Octylmethoxycinnamat	5,00	
Propylenglycol	8,00	35
Panthenol	1,00	
Nachtkerzenöl	3,00	
ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (7 EO)	6,00	
Glyceryloleat	1,00	
Phenethyldimethicon	3,00	40
Bienenwachs	1,50	
Johannisbrot-Gummi	0,80	
Silkpowder	0,80	
Konservierungsstoffe	q.s.	
Parfum	q.s.	45
Borax	0,10	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Wasser	52,30	

## Beispiel 3

## Sonnenpflege-Lotion

	Gew.-%	
ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (7 EO)	6,00	55
ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	0,50	
Isopropylpalmitat	7,00	
Polyethylenglykol (40 EO)-Dodecylglycolcopolymer	2,00	
Jojobaöl	3,00	60
Magnesiumstearat	0,60	
Octylmethoxycinnamat	8,00	
C <sub>12-15</sub> -Alkylbenzoat	5,00	
Titandioxid	4,00	
Propylenglycol	5,00	65
EDTA	0,20	
Konservierungsstoffe	q.s.	

		Gew.-%
	Wasser	57,20
	Natriumascorbylphosphat	1,00
	Tocopherylacetat	0,50
5	Liponsäure (>98% ee)	q.s.
	Parfum	q.s.

## Beispiel 4

10

## Multiple Emulsion

		Gew.-%
	Mineralöl	7,50
15	Cetearyl octanoat	2,50
	Aluminiumstearat	0,25
	Magnesiumstearat	0,25
	Microdristallines Wax H	0,50
	Cetearylalkohol	1,00
20	Lanolinalkohol	1,50
	Mineralalkohol and Lanolinalkohol	1,50
	ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (7 EO)	0,75
	Polyethylenglykol (40 EO)-Dodecylglykolkopolymer	2,00
	Ceteareth-6 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und	2,00
25	Ethylenoxid) und Stearylalkohol	
	Ceteareth-25 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und	2,00
	Ethylenoxid)	
	Trilauret-4 Phosphat	1,00
	Hydroxyethylcellulose	0,20
30	Propylenglykol	7,50
	Magnesiumsulfat	0,25
	Liponsäure (>98% ee)	q.s.
	Wasser	69,30

35

## Beispiel 5

## Microemulsion

		Gew.-%
40	Ceteareth-25 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und	13,00
	Ethylenoxid)	
	Glycerylcocaoat (7 EO)	20,00
	Octyldodecanol	5,00
45	Konservierungsstoffe	q.s.
	Liponsäure (>98% ee)	q.s.
	Wasser	62,00

50

## Beispiel 6

## Liposomengel

		Gew.-%
55	ethoxiliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	1,00
	Bisabolol rac.	0,10
	Propylenglykol	8,00
	Panthenol	0,50
	Wasser und Tocopherylacetat und Polysorbate 80 und	3,00
60	Capryl/Caprin-Triglycerid und Lecithin	
	Konservierungsstoffe	q.s.
	Parfum	q.s.
	Carbomer	0,50
	Liponsäure (>98% ee)	q.s.
65	Triethanolamin	0,70
	Wasser	86,30

## Beispiel 7

## Blunted Oil Gel

	Gew.-%	
Siliciumdioxid	5,00	5
Dimethicon	10,00	
Cetearyl octanoat	40,00	
Capryl/Caprin-Triglycerid	8,00	
Phenethyl dimethicon	2,00	10
Mineralöl	28,50	
Süßmandelöl	5,00	
Phytantriol	0,30	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Tocopherol	0,50	15
Parfum	1,00	

## Beispiel 8

## Öl Gel

	Gew.-%	
Siliciumdioxid	5,00	
Dimethicon	10,00	25
Cetearyl octanoat	30,00	
Capryl/Caprin-Triglycerid	10,00	
Isopropylmyristat	5,00	
Phenethyl dimethicon	5,00	
Mineralöl	28,20	30
Jojobaöl	5,00	
Phytantriol	0,30	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Tocopherol	0,50	
Parfum	1,00	35

## Beispiel 9

## pflegender Sonnenschutz

	Gew.-%	
Bienenwachs	12,00	
Hydrierte Kokosfett-Glyceride	5,00	
Ricinusöl	40,00	45
Isopropylpalmitat	10,00	
Mineralöl	10,00	
Candellilawachs	8,00	
Phenethyl dimethicon	5,00	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	50
Petrolat	5,00	
3-Benzophenon	5,00	

## Beispiel 10

## kühlender Body Splash

	Gew.-%	
Ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	2,00	60
Menthyllactat	0,20	
Alkohol	5,00	
Glycerylcocoat (7 EO)	2,00	
Witch Hazel	5,00	
Allantoin	0,10	65
Bisabolol rac.	0,20	
Propylenglycol	5,00	

	Gew.-%
Panthenol USP	0,50
Milchsäure (80%ig)	0,20
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
5 Parfum	q.s.
Wasser	79,80

## Beispiel 11

10

## Make-up

	Gew.-%
Ceteareth-6 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und	9,00
15 Ethylenoxid) und Stearylalkohol	
Dimethicon	5,00
Cetearyl octanoat	8,00
Macadamianuöl	5,00
Propylenglycol	5,00
20 Wasser	53,00
Sicovit White E 171	8,00
Sicomet Brown 70 13E 3717	2,00
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
Parfum	q.s.
25 3-Benzophenon	5,00

## Beispiel 12

30

## Flüssig-Make-up

	Gew.-%
Ceteareth-6 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und	7,00
Ethylenoxid) und Stearylalkohol	
35 Ceteareth-25	5,00
Dimethicon	5,00
Cetearyl octanoat	8,00
Macadamianuöl	5,00
Propylenglycol	5,00
40 Wasser	53,00
Sicovit Weiss E 171	8,00
Sicomet Braun 70 13E 3717	1,00
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
Parfum	q.s.
45 3-Benzophenon	5,00

## Beispiel 13

50

## Sonnenpflege-Öl

	Gew.-%
Cetearyl octanoat	40,00
Capryl/Caprin-Triglyceride	28,70
55 Nachtkerzenöl	3,00
Macadamianuöl	5,00
Isopropylpalmitat	5,00
Dimeticon	3,00
Octyl Methoxycinnamat	8,00
60 Octocrylen	5,00
3-Benzophenon	2,00
Phytantriol	0,10
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
Tocopherylacetat	0,20
65 Parfum	q.s.

## Beispiel 14

## Gesichts-Tiefenreiniger

	Gew.-%	
Wasser	65,60	5
Cocoamidopropylbetain	5,00	
Natrium-Cocoat, hydrolisiertes tierisches Protein	8,00	
Ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	2,00	
Polyquaternium-44	7,70	10
Bisabolol rac.	0,20	
Panthenol	1,00	
Parfum	0,50	
Hydroxyethylcellulose	2,00	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	15
Propylenglycol	5,00	
Jojobawachs	3,00	

## Beispiel 15

20

## Conditioner

	Gew.-%	
Ceteareth-6 und Stearyl Alcohol	2,00	25
Ceteareth-25 (Umsetzungsprodukt aus Fettalkohol und Ethylenoxid)	1,00	
Cetearyl octanoat	6,00	
Ceteareth-3	2,00	
Cetearylalkohol	6,00	30
Phytantriol	1,00	
Propyleneglykol	5,00	
Polyquaternium-11	5,00	
Panthenol	1,00	
Retinylacetat	0,50	35
Parfum	q.s.	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Konservierungsstoffe	q.s.	
Wasser	70,50	40

## Beispiel 16

## Haarwachs

45

	Gew.-%	
Polyethylenglycol-6	30,00	
Polyethylenglycol-75	45,00	
flüssiges Paraffinöl	0,50	
Ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	1,00	50
Glycerin	15,00	
3-Benzophenon	2,00	
Phytantriol	0,10	
Liponsäure (>98% ee)	q.s.	
Parfum	q.s.	55
Wasser	6,40	

## Beispiel 17

60

## Anti-Schuppen Haartonikum

	Gew.-%	
Alkohol	45,00	
Aloe Vera (10fach Konz.)	1,00	65
Panthenol	1,00	
Tocopherylacetat	0,50	

	Gew.-%
Ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	0,50
Allantoin	0,10
Hydrolysiertes tierisches Protein	1,50
5 1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1H-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanon	0,30
Parfum	0,10
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
10 Wasser	50,00

## Beispiel 18

## Fuß-Deospray

	Gew.-%
Ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl (40 EO)	0,80
Alkohol	20,00
Farnesol	0,12
20 Menthylactat	0,08
1,2 Propylenglykol	3,20
4-Benzophenon	1,20
Glycerylcocaoat (7 EO)	0,80
Parfum	q.s.
25 Liponsäure (>98% ee)	q.s.
Wasser	13,80
Butan	60,00

## Beispiel 19

## Haarspray

	Gew.-%
35 Aminomethylpropanol	0,40
Dimethiconcopolyol	0,030
Alkohol	43,67
Pentan	14,20
Acrylat/Acrylamid-Copolymer	3,40
40 Parfum	q.s.
Liponsäure (>98% ee)	q.s.
Butane	2,40
Isobutan	35,90

## Patentansprüche

1. Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder kosmetisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%, in kosmetischen Mitteln für die Haut oder die Haare.
- 50 2. Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%, zur Herstellung eines dermatologischen Mittels zur Behandlung von Hauterkrankungen.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der (R)-Enantiomeren-Überschuß mindestens 80%, bevorzugt mindestens 98% beträgt.
- 55 4. Kosmetische Mittel, enthaltend
  - I) Liponsäure, Liponsäurederivate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%,
  - II) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren kosmetischen Wirkstoff, und
  - III) einen kosmetisch akzeptablen Träger.
- 60 5. Mittel nach Anspruch 4, das die Komponente I in einer Menge von 0,001 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels enthält.
6. Dermatologisches Mittel, enthaltend
  - i) Liponsäure, Liponsäurederivate oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%,
  - 65 ii) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff, und
  - iii) eine Formulierungsgrundlage.
7. Mittel nach Anspruch 6, das die Komponente i) in einer Menge von 0,001 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, enthält.



8. Mittel in Form einer Packung mit wenigstens einem Mittel auf Basis von
- i) Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%,
  - ii) gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff, und
  - iii) eine Formulierungsgrundlage,
- gegebenenfalls zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung von Liponsäure, Liponsäurederivaten oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, jeweils mit einem (R)-Enantiomeren Überschuß (ee) von mindestens 40%.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -